

学位授与番号	甲第 1677 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	梁 華
学位論文題目	Association between CTLA-4 +49A/G polymorphism and type 1B diabetes in Japanese population (日本人における CTLA-4 遺伝子 +49A/G 多型と 1B 型糖尿病との関連)
論文審査委員	主 査 教 授 橋 本 琢 磨 副 査 教 授 金 子 周 一 教 授 山 本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

T 細胞に発現する CTLA-4 は抗原提示細胞からの副刺激受容分子として CD28 とともに T 細胞活性化の制御において、CD28 は免疫反応の開始に、CTLA-4 は免疫反応の終息に重要な役割を果たしていると考えられている。CTLA-4 遺伝子は 1 型糖尿病および他の自己免疫性疾患の疾患感受性遺伝子と考えられ、本遺伝子のエクソン 1 部位の多型+49A/G は、1 型糖尿病の発症と関連することが報告された。また一方で+49A/G 多型が CTLA-4 分子の機能に影響を与えないこと、+49A/G 多型が膵島自己抗体の出現と関連しないとする研究も報告されている。本研究では CTLA-4 遺伝子+49A/G 多型が 1 型糖尿病の中でも自己免疫性である 1A 型よりも非自己免疫性と考えられる 1B 型糖尿病と関連する可能性について検討を行った。1 型糖尿病関連自己抗体を有しない群を 1B 型群 (n=14)、抗体を有する群を 1A 型群 (n=16)、糖尿病および自己免疫疾患に関する家族歴がなく対象群に年齢と性を一致させた非糖尿病症例 (n=40) をコントロール群とし、CTLA-4 遺伝子+49A/G 多型の解析を PCR-RFLP 法を用いて行った。各群での多型の頻度を比較するとともに臨床像との関連について検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. 1A 型群に比して 1B 型群では発症時の空腹時血糖値 (262 ± 13 vs 466 ± 77 mg/dl, $p < 0.05$) が有意に高値であり、尿中 C-ペプチド値 (17.5 ± 2.6 vs 7.8 ± 1.3 μ g/d, $p < 0.005$) は 1B 群において有意に低値であった。
2. GG 遺伝子型と G アリルの頻度は 1A 型群ではコントロール群に比べ高い傾向にあったが、1B 型群はコントロール群に比較して GG 遺伝子型の頻度 (86 vs 25%, $p < 0.001$)、G アリルの頻度 (93 vs 59%, $p < 0.001$) ともに有意に高値であった。
3. 1A 型群と 1B 型群の臨床像の比較では、尿中 C-ペプチド値は GG 遺伝子型では 1A 型群に比較して 1B 型群で有意に低値 (18.5 ± 3.3 vs 8.4 ± 1.7 μ g/d, $p < 0.01$) であったが、AG 遺伝子型では有意差を認めなかった。

以上の結果より日本人 1 型糖尿病における CTLA-4+49A/G 多型は 1A 型よりも 1B 型糖尿病と強い相関があることが示された。また 1B 型群は 1A 型群より有意に尿中 C-ペプチド値は低くかつ空腹時血糖値が高値であった、これらの臨床像の相違は GG 遺伝子型の頻度に起因していると推察された。

自己抗体の証明されない 1B 型糖尿病の成因は未解明の部分が多く、本研究はそれらの中にも従来の自己抗体検査では証明されない自己免疫性 1 型糖尿病が含まれ得ることを示した。1 型糖尿病の成因について重要な知見をもたらした価値ある研究と評価された。